



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ул. Бехтерева, д. 3,
г. Санкт-Петербург,
ОКПО 01966466, ОГРН 1037825015953
ИНН/КПП 7811017424/781101001
№ 23.09.2024

Телефон канц.: (812) 412-5406
670-0211
факс: 412-7127

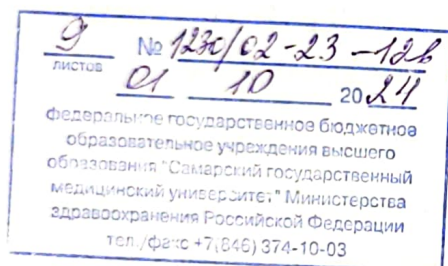
Эл. почта: spbinstb@bekhterev.ru

на № 1275

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и
неврологии им.В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Незнамов Николай Григорьевич

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации Якуниной Альбины Викторовны «Эпилепсия и беременность: клинико-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете 21.2.061.08 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
по специальности: 3.1.24. Неврология

Актуальность темы рецензируемой работы

К настоящему моменту известно, что частота встречаемости эпилепсии в популяции может достигать 1%, из них от 25% до 40%, являются женщинами детородного возраста. Около 0,3–0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией. Поэтому важной комплексной

медико-социальной проблемой современной эпилептологии является улучшение репродуктивных показателей при женской эпилепсии за счет профилактики репродуктивных потерь, управление нежелательными явлениями противозипилептических препаратов, прогнозирование исходов беременности, снижения тератогенеза и нейрорповеденческой тератогенности у потомства. Возможность благополучного деторождения у женщин с эпилепсией реализуется, благодаря современным возможностям компенсации заболевания. В последние десятилетия появился ряд высокоэффективных противозипилептических препаратов, позволяющих добиться ремиссии эпилепсии до наступления беременности.

Достижение контроля над эпилептическими приступами требует длительного, иногда пожизненного, приема противозипилептических препаратов, которые могут оказывать негативное влияние на плод в случае возникновения беременности. Риски для плода могут нести как повторяющиеся у матери эпилептические приступы, так и материнская лекарственная терапии. Негативное влияние различных факторов материнской эпилепсии может проявляться возникновением врожденных пороков развития плода, дефектами физического и психического постнатального развития ребенка.

Благоприятное течение эпилепсии, минимальный риск возникновения акушерских осложнений во время беременности и родов, а также хороший исход беременности возможен только в случае квалифицированного наблюдения беременной специалистами различного профиля. Длительные проспективные наблюдения за беременными с эпилепсией показали свою значимость и экономическую эффективность.

Это обстоятельство обуславливает актуальность рецензируемой работы, целью которой явилась оптимизация тактики лечения эпилепсии в период беременности и разработка стратегии профилактики нарушений физического и интеллектуального развития ребенка от матери, больной эпилепсией.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов,
сформулированных в диссертации**

Научная новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. В рецензируемой работе предложен комплексный подход к оценке течения

эпилепсии в прегравидарный, гравидарный и послеродовый периоды, на основании многофакторного анализа выделены прогностические критерии благоприятного и неблагоприятного течения заболевания в период беременности. Помимо материнских аспектов рассмотрены параметры физического и интеллектуального развития рожденных детей. Впервые в российской популяции женщин с эпилепсией проведена оценка параметров врожденных пороков развития у ребенка в сравнении с общепопуляционными региональными показателями и результатами Европейского регистра беременности и эпилепсии. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика генов фолатного цикла позволила изучить частоту носительства однонуклеотидных вариантов у женщин с эпилепсией и оценить возможные ассоциации с врожденными пороками развития у плода. Изучены показатели коэффициента интеллекта в парах «мать-ребенок», что позволило оценить вклад различных факторов, в том числе уровень материнского интеллекта, в формирование интеллекта ребенка. Выявлены прогностические критерии снижения интеллекта в детской группе. Анализ полученных данных с помощью современных методов статистической обработки позволил выработать алгоритмы прогноза течения эпилепсии и благоприятных исходов беременности у женщин исследуемой группы.

Такой подход имеет перспективы широкого использования, что обуславливает теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы.

Анализ материала и методов исследования

Автором проведен комплексный анализ 718 случаев беременности у 536 женщин с эпилепсией, наблюдавшихся в Самарском областном противозепилептическом центре. В каждом рассмотренном случае подробно оценивались анамнестические, проспективные и катамнестические данные по текущей беременности и эпилепсии. Для характеристики эпилепсии использовались клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные методы исследования. Подробно изучалась схема приема противозепилептических препаратов, на фоне приема которых возникла беременность.

Врожденные пороки развития плода диагностировались в процессе трехэтапного скринингового обследования беременных, принятого в Российской

Федерации. Для регистрации врожденных аномалий были использованы регламентирующие приказы МЗ РФ. После выявления врожденного порока развития у плода или ребенка матери с эпилепсией проводился поиск соответствующего случая в общепопуляционном регистре с целью подтверждения его регистрации. Для выявления факторов риска врожденных пороков развития в группе с аномалиями развития у плода была выделена подгруппа с возможными наследственными формами, и анализ проводился с использованием различных подходов.

С целью поиска генетических предикторов развития врожденных пороков развития у плода было проведено молекулярно-генетическое тестирование однонуклеотидных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR; rs1805087 гена MTR; rs1801394 гена MTRR и rs1051266 гена SLC19A1 у 61 пациентки. Анализ результатов проводился в основной группе (20 женщин, имеющих детей с ВПР) и сопоставимой группе (41 женщина, имеющая детей без ВПР).

Коэффициент интеллекта определяли в 69 парах «мать, больная эпилепсией – ее ребенок» с использованием теста Векслера – вариант для подростков с 16 лет и взрослых (WAIS) и для детей с 6 до 16 лет (WISC). Результаты интерпретировались в соответствии с общепринятыми IQ показателями.

Анализ полученных данных позволил выявить отдельные факторы, определяющие прогноз течения эпилепсии в период беременности у матери, а также прогностические критерии возникновения врожденных пороков развития и интеллектуального снижения у ребенка. С использованием многомерного анализа построены модели деревьев решений, предсказывающие тип течения эпилепсии у беременной, риск врожденных пороков развития и снижения коэффициента интеллекта у ребенка.

Задачи исследования соответствуют цели диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации являются обоснованными и соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов исследования. Автором использованы адекватные методы статистической обработки данных, что привело к формированию убедительных выводов и заключений.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа А.В. Якуниной на тему: «Эпилепсия и беременность: клинико-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (гос. регистрация № АААА-А15-115123110058-4).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения, амбулаторно-поликлинической службы и перинатального центра ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и в практических занятиях со студентами института клинической медицины, института педиатрии, института профилактической медицины и с ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы исследования доложены на Всероссийских и Международных конференциях и форумах. По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, из них 29 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получено 2 патента на полезную модель, свидетельства о регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

Объем и структура работы

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 242 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, шесть глав собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 16 рисунками. Указатель литературы включает 353 источника, из них 117 отечественных и 236 – зарубежных авторов.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость для науки и производства полученных автором результатов

Значимость результатов научно-исследовательского труда А.В. Якуниной оценивается высоко и имеет многоплановость направлений выхода в практику. К ним относятся следующие:

1. Исследование подтвердило, что в подавляющем большинстве наблюдений к моменту возникновения беременности у женщин с эпилепсией удается добиться компенсации заболевания, которая чаще достигается при генерализованной эпилепсии, чем при фокальной.

2. Установлено, что у большинства женщин течение эпилепсии в гравидарный период остается стабильным, факторами благоприятного течения являются возраст беременной моложе 30 лет, генерализованная форма эпилепсии, наличие ремиссии эпилепсии в течение не менее года до возникновения беременности, прием вальпроевой кислоты.

3. В результате многомерного анализа выявлено, что тип течения эпилепсии в период беременности определяется совокупной комбинацией исходных материнских факторов, оценка которых позволяет получить персонализированный прогноз и разработать оптимальный подход к ведению каждой пациентки в период беременности.

4. Показано, что благоприятный исход беременности с рождением живого доношенного зрелого ребенка достигается в подавляющем большинстве случаев беременности у женщин с эпилепсией.

5. Отмечен высокий удельный вес оперативного родоразрешения у женщин с эпилепсией, что не всегда оправдано с позиции течения заболевания. Доказано, что благополучному самостоятельному родоразрешению способствует взаимодействие специалистов акушерской и неврологической службы.

6. Исследование определило, что частота врожденных пороков развития у плода женщин с эпилепсией не превышает общепопуляционного риска, определенного на территории Самарской области и Европейским регистром EURAP, что подчеркивает хорошие перспективы планирования беременности у женщин этой группы.

7. Исследование подтвердило, что прием вальпроевой кислоты беременной повышает тератогенный риск для плода, поэтому на этапе

планирования беременности необходим тщательный анализ принимаемой противозачаточной терапии.

8. С целью профилактики врожденных пороков развития у плода показана целесообразность диагностики носительства однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла у женщины для выявления принадлежности ее к определенной «предрасполагающей» гаплогруппе на этапе подготовки к беременности, что позволяет персонализировать фолатную профилактику.

9. Продемонстрировано, что результаты коэффициента интеллекта детей от матерей с эпилепсией находятся в пределах общепопуляционных значений и зависят от сложного характера взаимодействий ряда внешних факторов.

10. Доказано влияние уровня материнского интеллекта на интеллектуальное развитие ребенка. При прогнозировании постнатального интеллектуального развития ребенка целесообразно определять коэффициент интеллекта матери и учитывать ее возраст на момент беременности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической работе амбулаторного и стационарного звена неврологической и акушерско-гинекологической службы. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе с ординаторами и врачами в системе последипломной подготовки на кафедрах неврологии и акушерства и гинекологии.

Тема диссертационной работы соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология.

Работа написана хорошим литературным языком. Имеющиеся стилистические погрешности не существенные. В целом работа заслуживает положительной оценки. В дискуссионном плане к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Чем был продиктован выбор теста Векслера при изучении интеллектуального развития матерей с эпилепсией и их детей?

2. Можно ли считать, что частота возникновения эпилепсии у рожденных детей, выявленная в вашем исследовании (2,8%), характеризует риск развития детской эпилепсии в целом в когорте женщин с эпилепсией?

3. Почему, по Вашему мнению, лекарственная нагрузка на беременную женщину в последнее десятилетие не уменьшается, несмотря на рекомендации Международной противозепилептической лиги и Российской противозепилептической лиги?

4. Отличается ли методика регистрации врожденных пороков развития в общепопуляционном областном регистре и Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP?

5. Согласно полученным данным диссертационного исследования, одним из факторов благоприятного течения эпилепсии у беременных женщин является прием вальпроевой кислоты. Вместе с тем, в настоящее время в многочисленных исследованиях, включая Ваше, показаны серьезные побочные эффекты вальпроевой кислоты, в частности, тератогенный эффект, влияние на когнитивные функции ребенка.

Какие рекомендации по применению данного препарата женщинами, в частности, пациентками фертильного возраста, в период беременности, Вы можете в итоге дать на основании проведенного Вами исследования?

Заключение

Диссертация Якуниной Альбины Викторовны «Эпилепсия и беременность: клиничко-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей важное значение для неврологии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Якунина Альбина Викторовна заслуживает присуждения ей искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Отзыв подготовлен главным научным сотрудником, научным руководителем отделений интегративной терапии больных психоневрологического профиля, экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, нейрохирургии д.м.н. Михайловым В.А.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной Комиссии «Неврология» НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева Минздрава России, протокол № 6 от 18.09.2024 г.

Главный научный сотрудник, научный руководитель отделений интегративной терапии больных психоневрологического профиля, экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, нейрохирургии. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 192019, Российская Федерация, г.Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, д.3 Тел.: (8812) 670-02-11, факс (8812) 670-02-11, spbinstb@bekhterev.ru <https://bekhterev.ru>

доктор медицинских наук.

диссертация защищена по специальности

нервные болезни

(14.00.13)

Михайлов Владимир Алексеевич

Подпись д.м.н. Михайлова В.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ПН им.В.М. Бехтерева»

Минздрава России, к.м.н.

Сорокин Михаил Юрьевич

Подпись Сорокина М.Ю.

ЗАВЕРЯЮ

Секретарь Кузнецова Е.С.

25 09 2024

Отзывом ознакомлена

01.10.2024